

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

①9 BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

①2 **Offenlegungsschrift**
①1 **DE 3609005 A1**

②1 Aktenzeichen: P 36 09 005.0
②2 Anmeldetag: 18. 3. 86
④3 Offenlegungstag: 24. 9. 87

⑤1 Int. Cl. 4:
A 61 K 45/06

A 61 K 37/48
A 61 K 35/78
// (A61K 45/06,
37:48) (A61K 45/06,
35:78)



DE 3609005 A1

⑦1 Anmelder:

Seuref AG, Vaduz, LI

⑦4 Vertreter:

Liebau, G., Dipl.-Ing., Pat.-Anw., 8900 Augsburg

⑦2 Erfinder:

Meola, Stefania, Mailand/Milano, IT

⑤4 Pharmazeutische Zusammensetzungen mit metabolischer Aktivität

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkprinzip die Kombination von einem Ubichinon-Koenzym und Extrakten von Bestandteilen von Panax-Pflanzen enthalten. Die Kombination ermöglicht die Erzielung eines evidenten Synergismus der metabolischen Aktivitäten der beiden Komponenten.

DE 3609005 A1

1. Feste, halbfeste oder flüssige pharmazeutische Zusammensetzungen zur oralen, parenteralen oder rektalen Verabreichung für die Verwendung in der Human- und/oder Tiertherapie, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie aus außer den üblichen Bindemitteln, Lösungsmitteln oder Aromastoffen als Wirkprinzip eine Kombination aus einem Ubichinon-Koenzym und einem trockenen, flüssigen oder weichen Extrakt von Bestandteilen von Pflanzen der Familie Araliaceae/Panaceae in Gewichtsverhältnissen von 1 bis 1000 enthalten.
2. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Ubichinon-Koenzym der Reihe mit langer oder kurzer Isoprenkette angehört.
3. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Ubichinon-Koenzym das Koenzym Q₁₀ ist.
4. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die trockenen, flüssigen oder weichen Extrakte aus Wurzeln oder Früchten von Panax Ginseng und/oder Panax Repens und/oder Panax Notoginseng und/oder Panax Quinquefolium und/oder anderen Panax-Varietäten gewonnen sind.
5. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Panax-Extrakt in Abhängigkeit von dem Titer in Ginsengoiden, ausgedrückt in RG 1, verwendet wird.
6. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie außer der Kombination Ubichinon/Panax-Extrakt Vitamine und/oder Spurenelemente und/oder Mineral-salze und/oder Fettsäuren und/oder Nähr- und hormonale Faktoren enthalten.
7. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzungen nach Anspruch 1 bis 6 zur Therapie der die Krankheitszustände, die mit dem Altern und Störungen der Herz- und Gedächtnisfunktionen, muskulären und mentalen Ermüdungszuständen, postinfektiösen Zuständen, kutanen Dystrophien zusammenhängen sowie als Hilfsmittel bei der Atherosklerose und der Hypertension.

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die als Wirkprinzip die Kombination von Ubichinon-Koenzymen, z. B. dem Koenzym Q₁₀, und trockenen, flüssigen oder weichen Extrakten von Bestandteilen der Pflanzen der Familie Panax C.A. Meyer, Araliaceae/Panaceae wie Panax Ginseng, Panax Repens, Panax Notoginseng, Panax Quinquefolium und andere Varietäten enthalten.

Diese Kombination kann unter Verwendung verschiedener Gewichtsverhältnisse zwischen 1 : 1000 der beiden Komponenten realisiert werden, dies auch als Funktion des Titers des verwendeten Panax-Extrakts, der in den vorhandenen Ginsengoiden, ausgedrückt in RG 1, bewertet werden kann.

Die Kombination ermöglicht die Erzielung eines biochemischen und pharmakodynamischen Synergismus, der insbesondere für Therapien von Nutzen ist, die mit Veränderungen des Metabolismus in Verbindung stehen, wie Krankheitszustände, die mit dem Altern und Störungen der Herz- und Gedächtnisfunktionen, mus-

kulären und mentalen Ermüdungszuständen, postinfektiösen Zuständen, kutanen Dystrophien zusammenhängen sowie als Hilfsmittel bei Atherosklerose und Hypertension.

Es ist bekannt, daß die Ubichinone und speziell das Koenzym Q₁₀ eine wesentliche Rolle in den zellulären und Gewebeatmungsprozessen spielen (GALE P.H. und coll. Arch. Biochem. Biophys. 93, 211 — 1961), indem sie u. a. in den mitochondrialen Elektronentransport eingreifen (MORTEN R.A. — Nature 182, 1764 — 1958). Sie wurden in fast allen Geweben der Säugetiere und vor allem im Herzen, den Muskeln, der Lunge, der Leber, dem Gehirn und den Nieren gefunden. Ubichinonmangel wurde bei der Myokardinsuffizienz, bei Myokard- und zerebralen Ischämiezuständen, der arteriellen Hypertension und der muskulären Dystrophie nachgewiesen. Dieser Mangel läßt sich durch die exogene Verabreichung korrigieren (FOLKNER K. und coll. — Int. J. Vit. Res. 40, 380 — 1970).

Die Verabreichung von Koenzym Q₁₀ hat eine wichtige therapeutische Wirkung bei verschiedenen Krankheitsformen gezeigt, wie bei Myokardinsuffizienz, Hypertension, postinfarktellen Zuständen, dystrophischen Myopathien, Parodontopathien und nervösen Störungen (YAMASAWA Y. — Biomedical and Clinical Aspects of coenzyme Q — Elsevier — North Holland — Ed. Vol. II, pag. 333 — 1980).

Verschiedene Arten von Gewebeveränderungen anoxischen Ursprungs oder aufgrund energetischen Mangels oder der Bildung von freien Radikalen finden in dem Koenzym Q₁₀ einen wichtigen Regulierungs- und Korrekturfaktor. Seine Verabreichung kann in der Tat die gehemmte Mitochondrialatmung wiederherstellen, die zelluläre ATP-Konzentration erhöhen und die Zellmembran intakt halten.

Die metabolischen Aktivitäten der Extrakte aus den Wurzeln oder Früchten von Panax Ginseng oder ähnlichen sind vielfach: Außer einer antitoxischen und schützenden Wirkung auf die Leber bei verschiedenen Intoxikationsarten, darunter alkoholischer Intoxikation (YU H., YUNG Y. und coll. Hanyang Vidae Haksulchi 2, 282 — 1982) haben sie eine antiatherosklerotische Wirkung sowie einen regulierenden Einfluß auf die Hypertriglyzeridämien (LEE SONG YAE und coll. Hanguk Saenghwa Hakhae Chi 14, 188 — 1981), stimulieren die Immunitätsfunktionen (WANG BENXIANG und coll. Yoa Hsuh Tung Pao 16, 53 — 1981) und schützen gegen Strahlungen (YONEZAWA M. J. Rad. Res. 22, 336 — 1981).

Der synergetische Effekt von Ubichinonkoenzymen und Extrakten aus Panax führt zu biologischen und pharmakologischen Wirkungen, die für die therapeutische Anwendung recht interessant sind und die auf der Basis des bisher bekannten nicht vorhersehbar waren. Der synergetische pharmakodynamische Effekt stellt eine Verbesserung und eine Potenzierung der therapeutischen Wirkungen sowohl des Koenzyms Q als auch der Extrakte aus Panax Ginseng dar, wie die toxikologischen und pharmakodynamischen Untersuchungen demonstrieren, über die im folgenden berichtet wird.

A — Toxikologische Untersuchungen

Die toxikologische Prüfung wurde an der Kombination von Koenzym Q₁₀ und einem Trockenextrakt durchgeführt, der in Ginsengoiden zu 8 bis 12% titriert war (ausgedrückt in RG 1) in folgenden Gewichtsverhältnissen 1 : 1, 1 : 10, 1 : 100. —

1 — Untersuchungen zum akuten Charakter

Die Untersuchungen wurden an der Ratte vom Stamm Wistar und an der Maus vom Stamm Swiss beiderlei Geschlechts durchgeführt, wobei die Kombination sowohl oral als auch parenteral (i.p.) verabreicht wurden.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben:

Tabelle

DL₅₀ bei der Maus und bei der Ratte für die Kombination von Koenzym Q₁₀ und Trockenextrakt der Wurzel von Panax Ginseng (titriert in Ginsengoiden zu 8 bis 12%) in drei Gewichtsverhältnissen.

Gewichtsverhältnis der Kombination Koenzym Q ₁₀ /Trockenextrakt aus der Wurzel von Panax Ginseng	DL ₅₀ Maus (Swiss) mg/kg os	DL ₅₀ Ratte (Wistar) mg/kg os
1 : 1	> 800	> 1000
1 : 10	> 800	> 1000
1 : 100	> 800	> 1000

2 — Untersuchungen zum chronischen Charakter

Auch die toxikologischen Untersuchungen des chronischen Charakters haben die geringe Toxizität und die gute Verträglichkeit der Kombination erwiesen. Man konnte in der Tat über vier aufeinanderfolgende Monate der Ratte vom Wistar-Stamm (männliche und weibliche Tiere in gleicher Anzahl) eine mittlere Dosis von 400 mg/kg der Kombination 1 : 1 und Beagle-Hunden (männlich) über 60 aufeinanderfolgende Tage die Dosis von 200 mg/kg und 400 mg/kg der Kombination 1 : 1 oder aber 1 : 10 und 1 : 25 verabreichen, ohne daß bei irgendeinem der behandelten Tiere Änderungen zu Lasten des Wachstums, der verschiedenen hämatologischen und hämatochemischen Parameter oder des Überlebens festzustellen waren.

B — Pharmakodynamische Untersuchungen

1 — Untersuchungen zur Myokardanoxie

Um bei der Ratte experimentell die Myokardanoxie zu provozieren, wurde in das Tier auf venösem Weg (1 Einheit/kg) Pitressin injiziert, das durch Provokation eines koronaren Spasmus eine verringerte Myokardoxygenation verursacht, die sich elektrokardiographisch mit dem Erscheinen einer asphyktischen T-Welle äußert.

Man konnte zeigen, wie die Verabreichung von 50 mg/kg Koenzym Q₁₀ auf intraperitonealem Weg vor dem Pitressin die Amplitude der durch die endovenöse Injektion von Pitressin hervorgerufenen T-Welle signifikant verringert.

Man konnte dem Erscheinen der asphyktischen T-Welle jedoch vollständig vorbeugen, wenn man 50 mg Koenzym Q₁₀ 50 mg Ginseng-Extrakt hinzufügte.

Mit diesen Untersuchungen wird also der zwischen Koenzym Q₁₀ und Ginseng-Extrakt bestehende Synergismus demonstriert.

Bei allen Ratten, die ausschließlich mit Ginsengoiden

behandelt wurden, erschien die asphyktische T-Welle, die von dem durch das Pitressin induzierten Koronar-spasmus provoziert wurde, in der Tat evident.

Dieses Phänomen zeigte sich bei etwa 50% der nur mit Koenzym Q₁₀ behandelten Ratten, während es bei keinem der Tiere auftrat, die mit der Kombination von Koenzym Q₁₀ und Ginsengoiden behandelt wurden.

2 — Untersuchungen zur zerebralen Anoxie

Die Kombination von Koenzym Q₁₀ und Ginsengoiden hat sich auch als sehr aktiv erwiesen bei der Reduzierung und der raschen Reversibilität des anoxischen zerebralen Zustands, der bei Kaninchen provoziert wurde, die in einem geschlossenen luftundurchlässigen Käfig gegeben wurden, in welchem die Luft durch Stickstoff ersetzt wurde.

Mit diesem Test ist es möglich, die antianoxische Kapazität einer Substanz zu bewerten, indem man zwischen Kontrolltieren und behandelten Tieren die für das Verschwinden der elektroenzephalographischen Anoxieanzeichen erforderlichen Zeiten vergleicht sowie die Rekuperationszeit, die erforderlich ist, um ein normales Enzephalogramm zu erreichen, nachdem wieder Luft in den Käfig eingelassen wurde.

Der durch die allmähliche Substituierung der Luft in dem Käfig durch Stickstoff verursachte Anoxiezustand provoziert elektroenzephalographische Änderungen bis zum elektrischen Silenium, die deshalb in dem Elektroenzephalogramm leicht erkennbar sind.

Aus den durchgeführten Untersuchungen, bei denen Koenzym Q₁₀ (50 mg/kg i.p. oder 200 mg/kg oral), nur Ginsengoide (50 mg/kg oder 200 mg/kg) oder mit Ginsengoiden kombiniertes Koenzym Q₁₀ verabreicht wurden, resultierte ein deutlicher Synergismus zwischen den beiden Substanzen, sowohl bei Berechnung die Zeit bis zum Auftreten der zerebralen Anoxiephänomene als auch bei Berechnung der für die Rückkehr zu einem normalen Elektroenzephalogramm Rekuperationszeit.

3 — Untersuchungen zur antiatherosklerotischen Aktivität

Bei diesen Untersuchungen konnte man beobachten, wie die Kombination von Koenzym Q₁₀ und Ginsengoiden der Bildung von vasalen Läsionen zuvorkommt, die der Ratte experimentell durch eine atherogene Diät induziert wurden.

Die der Ratte verabreichte Diät enthielt:

Kasein, g	24,0%
Baumwollöl, g	10,0%
Salz, g	5,0%
Zucker, g	61,0%
Cholesterin, g	0,5%
Vitamin D ₂	200 mUst/g Diät

Die dieser Diät unterzogenen Ratten wurden in Gruppen aufgeteilt, von denen eine zur Kontrolle diente, während die anderen nur Koenzym Q₁₀ (50 mg/kg oral) oder nur Ginsengoide (100 mg/kg oral) oder eine Mischung aus Koenzym Q₁₀ und Ginsengoiden erhielten.

Die nach der Tötung der Tiere nach Ablauf von sechs Wochen Diät und Behandlung beobachteten Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigten eine deutliche synergetische Wirkung zwischen Koenzym Q₁₀ und Ginsengoi-

den.

Während in der Tat bei mehr als 70% der nur mit Koenzym Q₁₀ oder nur mit Ginsengoiden behandelten Tiere schwere Läsionen sowohl auf Aorta- als auch Myokardniveau sowie eine erhöhte Cholesterinämie auftraten, war es nur bei 20% der mit der Kombination behandelten Tiere möglich, das Erscheinen der atherosklerotischen Läsionen auf Herz- und Aortaniveau zu beobachten. Auch die Erhöhung der Cholesterinämie war nur geringfügig.

Ebenso wie bei den Untersuchungen zur experimentell induzierten kardialen und zerebralen Anoxie war auch bei diesen Untersuchungen die schützende Wirkung der Kombination von Koenzym Q₁₀ und Ginsengoiden sehr viel evidenter als die schützende Wirkung der beiden separat verabreichten Pharmazeutika. Die Aktivitätspotenzierung ist synergetischer Art.

Die den Gegenstand der Erfindung bildenden pharmazeutischen Zusammensetzungen sind daher in der Humantherapie bei der Behandlung einer Vielzahl von Zuständen von Nutzen, wie Krankheitszuständen, die mit dem Altern und Störungen der Herz- und Gedächtnisfunktionen, muskulären und mentalen Ermüdungszuständen, postinfektiösen Zuständen, kutanen Dystrophien zusammenhängen sowie als Hilfsmittel bei der Prävention oder Behandlung atherosklerotischer Zustände und der Hypertension sowie der kutanen Dystrophien.

Die Zusammensetzungen gemäß der Erfindung, die auch Vitamine wie Vitamin A, C, D und E, Vitamine der Gruppe B, Mineralsalze und Spurenelemente wie Salze von Cu, Mn, Co, Fe, P, Zn usw. enthalten können, werden je nach Diagnose, Gewicht und Alter des Patienten 1- bis 4mal täglich verabreicht.

Folgende Beispiele sollen die Erfindung weiter erläutern.

Beispiel 1

Kapseln, die als Wirkprinzip die Kombination Koenzym Q₁₀ und Trockenextrakt aus Panax Ginseng im Gewichtsverhältnis 1 : 5 enthalten

In einem Pulvermischgerät werden 1 bis 50 g Koenzym Q₁₀, 250 g Trockenextrakt von Panax Ginseng (titriert in Ginsengoiden ausgedrückt als RG 1 zu 8 bis 12%), 97 g Laktose in Pulverform, 1 g Talkum und 2,0 g Magnesiumstearat innig vermischt. Wenn die Mischung homogen ist, teilt man sie in Deckel aus fester Gelatine auf, wobei sie in Mengen zu je 0,400 g dosiert werden, so daß man 1000 Kapseln erhält, die jeweils folgende Zusammensetzung haben:

Koenzym Q ₁₀ , mg	50
Trockenextrakt Panax Ginseng, mg	250
Milchzucker, mg	97
Talkum, mg	1
Magnesiumstearat, mg	2

Beispiel 2

Kapseln, die als Wirkprinzip die Kombination Koenzym Q₁₀ und Trockenextrakt aus Panax Ginseng im Gewichtsverhältnis 1 : 16 enthalten

Man verfährt in gleicher Weise wie bei dem Beispiel 1, indem man 2,5 g Koenzym Q₁₀ und 40 g Trockenextrakt von Panax Ginseng zur Herstellung von 1000 Kapseln des Endprodukts verwendet.

Beispiel 3

Tabletten, die als Wirkprinzip die Kombination Koenzym Q₁₀ und Trockenextrakt aus Panax Ginseng im Gewichtsverhältnis 1 : 16 enthalten

In einem geeigneten Pulvermischgerät vermischt man innig 2,5 g Koenzym Q₁₀, 40 g Trockenextrakt von Panax Ginseng und 20 g mikrokristalliner Zellulose. Dann homogenisiert man die Mischung, indem man sie durch ein geeignetes Sieb aus rostfreiem Stahl gibt. Der Mischung werden weitere 780 g mikrokristalliner Zellulose und 0,5 g Magnesiumstearat zugesetzt. Dann wird gemischt, bis man eine homogene Dispersion erhält.

Schließlich komprimiert man mit einer Presse mit flachen oder gewölbten Stempeln aus rostfreiem Stahl mit Chromüberzug und stellt 1000 Tabletten zu je 0,150 g her, die im einzelnen folgenden Zusammensetzung haben:

Koenzym Q ₁₀ , mg	2,5
Trockenextrakt aus Panax Ginseng, mg	40
Mikrokristalline Zellulose, mg	107
Magnesiumstearat, mg	0,5

Die gewölbten Tabletten können mit einem Film aus gastrolöslichen Polymeren überzogen werden.

Beispiel 4

Kapseln, die als Wirkprinzip die Kombination Koenzym Q₁₀ und Trockenextrakt aus Panax Ginseng im Gewichtsverhältnis 1 : 5, Vitamine und Mineralsalze enthalten.

Durch analoges Vorgehen wie bei dem Beispiel 1 lassen sich 1000 Kapseln mit folgender Zusammensetzung herstellen:

Koenzym Q ₁₀ , mg	1—50
Trockenextrakt aus Panax Ginseng, mg	250
Vitamin A	25 000 IE
Vitamin B ₂ , mg	15
Vitamin C, mg	100
Vitamin D	1000 IE
Vitamin B ₁₂	5
Vitamin E, mg	10
Kalzium (als Ca-Laktat), mg	300
Eisen (als FeSO ₄), mg	32
Mangan (als MnSO ₄), mg	5
Zink (als Zn-Azetat), mg	5
Phosphor (als Na ₂ PO ₄), mg	250
Kobalt (als Coll ₂), mg	1
Laktose, mg	100
Talkum, mg	50
Magnesiumstearat, mg	32

Beispiel 5

Granulat, das als Wirkprinzip die Kombination Koenzym Q₁₀ und Trockenextrakt aus Panax Ginseng im Gewichtsverhältnis 1 : 25 enthält

Es wird 1 kg Granulat nach folgendem Verfahren zubereitet: in einem geeigneten Mischgerät für Pulver vermischt man innig 304 g Maisstärke und 600 g Zellulosemikrogranulat. Der Mischung werden 1 g Koenzym Q₁₀ und 25 g Trockenextrakt aus Panax Ginseng (titriert in

Ginsengoiden zu 8 bis 12%) zugegeben, wobei die gesamte Masse bis zur homogenen Dispersion in Mischung gehalten wird. Man bringt die erhaltene Mischung in eine Knetmaschine, der man 700 g einer 10%-igen (p/v) Gelatinelösung in demineralisiertem Wasser hinzufügt. Dann wird das Gemisch granuliert, indem man es durch einen Granulierer mit einem Sieb aus rostfreiem Stahl führt. Das Granulat wird in einem thermostatisch auf 60°C geregelten Luftstromtrockner bis auf eine Restfeuchtigkeit von $\leq 1\%$ getrocknet. Falls man das Granulat noch homogener machen möchte, führt man es durch ein geeignetes Sieb aus rostfreiem Stahl.

Die Zusammensetzung des Granulats:

Koenzym Q ₁₀ , g	0,1	
Trockenextrakt aus Panax Ginseng, g	2,5	
Maisstärke, g	30,4	
Zellulosemikrogranulat, g	60	20
Gelatine, g	7	

25

30

35

40

45

50

55

60

65